

Aus der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals Winterthur
und der Abteilung für Virologie des Instituts für Medizinische
Mikrobiologie der Universität Zürich

Arbeit unter Leitung von
PD Dr. A. Hany und Dr. J. Munzinger

Coxsackievirusinfektion

— Beitrag zur Diagnosestellung —

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der

UNIVERSITÄT ZÜRICH

vorgelegt von
REGULA BARBARA LEHNER
von Rüdtligen BE und Winterthur ZH

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. E. Wiesmann

ADAG Administration & Druck AG

Zürich 1980

Aus der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals Winterthur
und der Abteilung für Virologie des Instituts für Medizinische
Mikrobiologie der Universität Zürich

Arbeit unter Leitung von
PD Dr. A. Hany und Dr. J. Munzinger

Coxsackievirusinfektion

— Beitrag zur Diagnosestellung —

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der
UNIVERSITÄT ZÜRICH

vorgelegt von
REGULA BARBARA LEHNER
von Rüdtligen BE und Winterthur ZH

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. E. Wiesmann

ADAG Administration & Druck AG

Zürich 1980



Inhaltsverzeichnis	Seite
1. EINLEITUNG	3
2. MATERIAL UND METHODIK	4
2.1. Patienten	4
2.2. Virusserologie	4
2.2.1. Neutralisationstest	4
2.2.2. Komplementbindungsreaktion	4
2.2.3. Patientenseren	5
2.2.4. Wertung der serologischen Resultate	6
3. ERGEBNISSE	7
3.1. Indikation zur virologischen Untersuchung	7
3.2. Diagnostik	9
3.2.1. Schlussdiagnosen bei allen 124 Patienten	10
3.2.2. Resultate der serologischen Untersuchungen	11
3.2.3. Interpretation der serologischen Resultate	13
3.2.4. Vergleich der Diagnose aufgrund der Nach- untersuchungen (NT und KBR) mit der früheren Diagnose (nur NT)	16
3.3. Krankheitsbilder	17
3.3.1. Zuordnung der Krankheitssymptome zu den Diagnosegruppen der Coxsackievirusinfektion	18
3.3.2. Falldarstellungen	19
3.4. Epidemiologie	20
4. DISKUSSION	22
4.1. Diagnostik	22
4.2. Klinisches Bild der Coxsackievirusinfektion	23
4.3. Epidemiologie	25
5. SCHLUSSFOLGERUNGEN	26
6. NACHTRAG	27
7. ZUSAMMENFASSUNG	28
8. LITERATURVERZEICHNIS	29
Curriculum vitae	34



Digitized by the Internet Archive
in 2026

COXSACKIEVIRUSINFEKTIONEN

1. EINLEITUNG

Die Coxsackieviren sind in ganz Europa verbreitet. Sie verursachen verschiedene Krankheiten und klinische Bilder, die seit langem bekannt sind, denen aber erst später als Erreger die Coxsackieviren zugeordnet werden konnten.

1948 gelang es erstmals Dalldorf und Sickles, aus Stuhlproben zweier Kinder mit einer poliomyelitisähnlichen Krankheit Viren zu isolieren, die nach dem Entdeckungsort, der Stadt Cocksackie (USA), benannt wurden (38, 34).

Die Coxsackieviren, die zu den Enteroviren gehören, werden durch Tröpfchen- oder Schmierinfektionen von Mensch zu Mensch übertragen. Sie werden in der ersten Krankheitswoche im Rachen, dann durchschnittlich fünf Wochen nach Krankheitsbeginn im Stuhl ausgeschieden (27). Zwei bis fünf Tage nach der Infektion entsteht eine erste Virämie, wodurch die Viren in ihre Zielorgane gelangen können.

Manifestationsart und Schweregrad der Krankheit hängen vom Wirtsorganismus und von der Virusvirulenz ab.

Obwohl die Mehrheit der Infektionen mild oder subklinisch verläuft, können Coxsackieviren bei Kindern und Erwachsenen verschiedene Krankheitsbilder wie Meningitis, Pleurodynie (Bornholmsche Krankheit), Myokarditis, Herpangina oder Sommerdiarrhöen verursachen. Die Diagnosestellung kann daher erhebliche Schwierigkeiten bieten. Zudem sind sie auch mittels Laboruntersuchungen nur schwer zu erfassen.

In vorliegender Arbeit geht es darum, das vielfältige klinische Bild und die Probleme der Diagnostik von Coxsackievirusinfektionen darzustellen. Für die Diagnostik sollen die geeignetsten Methoden und Kriterien festgesetzt werden.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Patienten

In einer retrospektiven Studie wurden die Krankengeschichten von 124 Patienten beiden Geschlechts im Alter von 16 bis 83 Jahren der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals Winterthur aus den Jahren 1975 bis 1978 untersucht, bei denen während der Hospitalisation die Indikation zur serologischen Untersuchung auf Coxsackieviren gestellt worden war. Es wurde geprüft, ob bei ihnen die Diagnose "Coxsackievirusinfektion" zutrifft.

Aufgrund von gesicherter anderer Aetiologie, dem Krankheitsbild und Resultaten des Neutralisationstestes, konnte bei 91 Patienten eine Coxsackievirusinfektion ausgeschlossen werden. Die Daten einer ausgewählten Gruppe von 33 Patienten wurden schliesslich in dieser Arbeit genauer untersucht.

2.2. Virusserologie

Die serologischen Untersuchungen führte die Abteilung für Virologie des Institutes für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich aus. Berücksichtigt wurden die Coxsackievirustypen B₂, B₃, B₄ und B₅. Die Typen B₁ und B₆ sind entsprechend einer serologischen Untersuchung von untergeordneter epidemiologischer Bedeutung (40). Antikörper gegen Viren der Gruppe A können in der Routinediagnostik nicht erfasst werden, da sie nur mittels aufwendiger Tierversuche nachweisbar sind.

2.2.1. Neutralisationstest (NT)

Die Bestimmung der neutralisierenden Antikörper gegen die Coxsackieviren B₂, B₃, B₄ und B₅ wurde mit Vero-Zellen in Mikrotiterplatten durchgeführt (31).

2.2.2. Komplementbindungsreaktion (KBR)

Die Komplementbindungsreaktion wurde mit der Mikromethode unter Verwendung von 3 Einheiten Komplement und Kältebindung bei 4 Grad Celsius über Nacht durchgeführt. Als Antigen diente ein Picornavirus-Pool (Institut für Medizinische Mikrobiologie St. Gallen), enthaltend die Viren Polio 1, ECHO 9, Coxsackie A 9 und Coxsackie B 3, 4, 5, da ein reiner Coxsackievirus-Pool für die KBR nicht erhältlich ist (siehe auch Nachtrag S. 27).

2.2.3. Patientenseren

81 Serumproben wurden untersucht. Darunter waren in einer ersten Untersuchung 30 Paarseren und 3 Einzelseren, in einer zweiten Untersuchung 18 Einzelseren. Die Seren sind bei -20 Grad Celsius aufbewahrt worden.

Ein 4-facher Titeranstieg oder -Abfall bei Doppel-Serumproben gilt in der Virusserologie als Beweis für eine aktuelle Infektion. Ausgehend von den bereits vorhandenen Resultaten des NT wurden 18 Serumproben $8\frac{1}{2}$ bis 42 Monate nach der Erkrankung entnommen und nachuntersucht, um einen allfälligen Titerabfall zu erfassen.

Da der Krankheitsbeginn bei Coxsackievirusinfektionen oft uncharakteristisch ist, gelingt der Nachweis eines Titeranstieges wegen der fehlenden Serumprobe aus der Anfangszeit der Erkrankung selten, denn die Titer der neutralisierenden Antikörper steigen schon in der 1. Woche nach Infektion an und persistieren jahrelang. Es wurde deshalb versucht, mit Hilfe der komplementbindenden Antikörper eine akute Infektion zu erfassen. Die Titer der komplementbindenden Antikörper steigen erst 2 - 3 Wochen nach Infektion an und sinken nach einigen Monaten auf niedrige oder nicht mehr messbare Werte ab. Durch gleichzeitige Durchführung von NT und KBR ergibt sich folglich eine bessere Aussagemöglichkeit über das Vorliegen und die Aktualität einer Coxsackievirusinfektion.

2.2.4. Wertung der serologischen Resultate

Tab. 1 : Klassierung der Untersuchungsergebnisse mit der Kombination von Neutralisationstest und Komplexbindungsreaktion.

KBR-Titer	NT-Titer	Klassierung: Aktuelle Infektionen
1 : ≥ 20	1, 2, 3, 4 5	sicher wahrscheinlich
1 : 10	1, 2 3, 4 5	sicher wahrscheinlich keine Aussage möglich
negativ	1, 2 3, 4, 5	wahrscheinlich keine Aussage möglich

NT 1 = 4-facher Titeranstieg oder -Abfall bei
Titer von 1 : ≥ 512
2 = Titer 1 : 2048
3 = Titer 1 : 1024
4 = Titer 1 : 512
5 = Titer 1 : ≤ 256

3. ERGEBNISSE

3.1. Indikation zur virologischen Untersuchung

Die Tabelle 2 zeigt die Indikationen zur virologischen Untersuchung auf Coxsackieviren bei den gesamten 124 Patienten und bei der ausgewählten Gruppe von 33 Patienten.

Als auffallender Hinweis auf eine Coxsackievirusinfektion zeigt sich in dieser Gegenüberstellung ein unklarer Thoraxschmerz.

Tab. 2: Indikation zur virologischen Untersuchung bei den gesamten 124 Patienten und der speziell untersuchten Auswahlgruppe

Indikation	Gesamte Patienten	Auswahlgruppe
Verdacht auf Infektion primär (generalisiert oder lokalisiert)	89 (73,4%)	18 (54,6%)
Unklarer Thoraxschmerz (inkl. Präkordialschmerz)	22 (17,8%)	11 (33,3%)
Kardiale Symptome	11 (8,8%)	4 (12,1%)

3.2. Diagnostik

Bei Abschluss der Krankengeschichten aller 124 Patienten wurden verschiedenste Diagnosen gestellt (Tab. 3). Ihre Korrelation in bezug auf die retrospektiv durch Nachuntersuchungen und die Kombination von NT und KBR gestellte Diagnose einer Coxsackievirusinfektion geht aus Tab. 5 hervor.

Aus Tabelle 4 sind alle Resultate der serologischen Untersuchungen, die bei den 33 genau abgeklärten Patienten durchgeführt wurden, zu entnehmen.

3.2.1. Schlussdiagnosen bei allen 124 Patienten

Tab. 3: Schlussdiagnosen bei allen 124 Patienten

Diagnose	Anzahl Patienten	
	Total	
Virale Infektionen	63	
Coxsackievirusinfektionen		3
Verdacht auf Coxsackievirusinfektion		6
Viraler Infekt unbekannter Aetiologie		47
Zeckenencephalitisvirusinfektion		2
Bakterielle Infektionen	10	
Pneumokokkeninfektion		1
Tuberkulose		3
Verdacht auf Tuberkulose		2
Bakterielle Infektion		4
Andere Infektionen	2	
Malaria		1
Q-Fieber		1
Unklare Diagnose	20	20
Unklarer Thoraxschmerz	6	6
Lungenkrankheit	5	
Lungenembolieverdacht		1
Lungenembolie		4
Herzkrankheit	6	
Angina pectoris		1
Verdacht auf Herzinfarkt		1*
Herzinfarkt		4*
Neurologische Krankheit	9	
M. Guillain-Barré		2
Multiple Sklerose		1
Contusio cerebri		1
Hirntumor		1
Migraine accompagnée/		
Cephalaea vasomotoria		3
Encephalomalacie		1
M. Behcet	1	1
Primär chronische Polyarthritits	1	1
Psychoorganisches Syndrom	1	1

*: Kombination mit viralem Infekt (je 1 Fall)

3.2.2. Resultate der serologischen Untersuchungen

Tab. 4: Resultate der serologischen Untersuchungen

Resultate der serologischen Untersuchungen													
Pat.	NT										KBR		aktuelle Infektion
	Erstuntersuchung					Nachuntersuchung					Serum		
	Serum	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	Serum	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅			
1	a			1:1024							a	1:20	sicher
	b			1:1024	"						b	1:40	
2	a	1: 32									a	neg	keine Aussage möglich
	b	1: 128									b	neg	
3	a		1:128			b		1: 128			a	1:10	wahrscheinlich
	b		1:128			c		1: 64			b	1:20	
4	a			1: 256		b			1: 512		a	neg	wahrscheinlich
	b			1: 512		c			1: 64				
5	a		1:2048			a		1:4096			a	neg	wahrscheinlich
						c		1:1024					
6	a			1:4096		a			1:2048		a	neg	wahrscheinlich
						c			1:4096				
7	a	1:2048		1:2048							a	1:10	sicher
	b	1:2048		1:2048							b	1:10	
8	a			1:4096							a	neg	wahrscheinlich
	b			1:4096							b	neg	
9	a		1: 64	1: 64							a	neg	wahrscheinlich
	b		1: 64	1: 128							b	1:10	
10	a	1: 64		1: 64							a	neg	keine Aussage möglich
	b	1: 128		1: 128							b	neg	
11	a			1: 256					1: 512		a	neg	keine Aussage möglich
	b			1:1024					1: 512		b	neg	
12	a	1: 128		1: 256		b	1: 16		1: 256		a	neg	keine Aussage möglich
	b	1: 256		1: 256		c	1: 16		1: 256		b	1:10	
13	a			1: 512		b			1:1024		a	1:40	sicher
	b			1:1024		c			1:1024		b	neg	
14	a			1: 256	1:128	b			1: 256	1:128	a	1:10	keine Aussage möglich
	b			1: 256	1:256	c			1: 128	1: 64	b		
15	a	1: 32		1: 128							a	neg	sicher
	b	1: 256		1: 128							b	1:10	

Iat	NT										Serum	aktuelle Indektion	
	Se- rum	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	Se- rum	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	Se- rum		
16	a	1:512		1: 512							a	neg	keine Aussage
	b	1:512		1: 256							b	neg	möglich
17	a			1: 512							a	neg	keine Aussage
	b			1: 512							b	neg	möglich
18	a		1: 128								a	neg	keine Aussage
	b		1: 32								b	neg	möglich
19	a			1:1024									sicher
	b			1:1024							b	1:20	
20	a			1: 128		b			1: 64				keine Aussage
	b			1: 128		c			1: 64				möglich
21	a			1:2048		b			1:4096		a	neg	wahrscheinlich
	b			1:2048		c			1:2048		b	neg	
22	a	1:256		1: 256	1:128	b	1:128		1: 256	1:512	a	neg	keine Aussage
	b	1:256		1: 256	1:128	c	1: 64		1: 256	1:256	b	neg	möglich
23	a		1: 512			b		1: 512					keine Aussage
	b		1: 512			c		1: 512			b	neg	möglich
24	a			1:2048		b			1:1024		a	1:10	
	b			1:2048		c			1:1024		b	1:10	sicher
25	a			1:2048							a	neg	
	b			1:2048							b	neg	wahrscheinlich
26	a			1: 128		b			1: 128		a	1:20	
	b			1: 256		c			1: 128		b	1:20	wahrscheinlich
27	a	1:128		1: 128		b	1: 32		1: 128		a	1:1	
	b	1:128		1: 256		c	1: 32		1: 128		b	neg	wahrscheinlich
28	a	1: 16									a	neg	keine Aussage
	b	1: 16									b	neg	möglich
29	a		1: 64								a	neg	keine Aussage
	b		1: 16								b	neg	möglich
30	a			1: 128							a	neg	k.Aussage mögl
31	a			1: 512		b			1:1024		a	1:10	
	b			1: 512		c			1:1024		b	neg	wahrscheinlich
32	a		1: 128			b		1: 128			a	neg	keine Aussage
	b		1: 256			c		1: 128					möglich
33	a		1: 512	1: 512		b		1: 512	1: 256		a	1:20	
	b		1: 512	1: 512		c		1: 128	1: 256		b	1:10	sicher

a. Serum aus 1. Untersuchung;

b. Serum aus 1. Untersuchung;

c. Serum aus 2. Untersuchung (Nachuntersuchung)

3.2.3. Interpretation der serologischen Resultate

Signifikante Titerwerte im NT:

30 Paarseren wurden untersucht. Das zeitliche Intervall zwischen erster und zweiter Serumentnahme betrug 7 - 30 Tage, in je einem Fall $3\frac{1}{2}$ Mte, 8 Mte, 33 Tage, 38 Tage. Davon erwiesen sich 3 Fälle mit 4-fachem Titeranstieg (Intervall 14, 20, 30 Tage) und 2 Fälle mit 4-fachem Titerabfall (Intervall 6 Tage, 8 Mte).

Nachuntersuchungen mittels NT:

18 Paarseren wurden daraufhin nachuntersucht, ob gegenüber der Erstuntersuchung, die in Intervallen von 7 bis 42 Monaten zurück lag, ein signifikanter Titerabfall erfasst werden könnte. Es ergaben sich 2 Fälle mit 4-fachem Titerabfall (Intervalle $8\frac{1}{2}$, 12 Mte) und 1 Fall mit 4-fachem Titeranstieg (Intervall 42 Mte, Neuinfektion in der Zwischenzeit?)

Kombination von NT und KBR:

Um mehr Informationen über die Aktualität einer Coxsackievirusinfektion zu gewinnen, wurde die KBR durchgeführt und ihre Resultate mit denen des NT kombiniert ausgewertet.

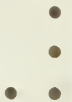
So erwiesen sich von den 33 Patienten

7 als sichere,

10 als wahrscheinliche aktuelle Coxsackievirusinfektionsfälle und

17 als nicht aussagekräftige, fragliche Fälle.

Abb. 1: Interpretation der serologischen Resultate

BEURTEILUNG					B ₂ - B ₅ NEUTRALISATIONSTEST	
	FRAGLICH				TITER ≥ 1 : 512	
					TITER ≥ 1 : 1024	
					4 FACHER TITER ODER	↑ ↓
	WAHRSCHEINLICH				TITER ≥ 1 : 512	
					TITER ≥ 1 : 1024	
					4 FACHER TITER ODER	↑ ↓
	SICHER				TITER ≥ 1 : 1024	
					4 FACHER TITER ODER	↑ ↓
		1 - 20	1 : 10	NEGATIV		
	PICORNA - KBR					

Die Abb. 1 zeigt, dass typischerweise sichere Coxsackievirusinfektionen hohe Titer im NT und KBR, wahrscheinliche Fälle hohe Titer im NT und tiefere in der KBR oder hohe Titer in der KBR und tiefere im NT und fragliche Fälle tiefe Titer im NT und negative in der KBR aufweisen.

In der Gruppe von den 33 nachuntersuchten Patienten erwiesen sich gegenüber früher 4 sicheren Fällen 7 sichere Coxsackievirusinfektionen, gegenüber früheren 2 Fällen mit Verdacht auf Coxsackievirusinfektion fanden sich retrospektiv 11 wahrscheinliche Coxsackievirusinfektionen. Bei 4 retrospektiv sicheren Coxsackievirusinfektionen war früher eine andere Diagnose gestellt worden.

Aus Tab. 5 ist ersichtlich, dass einige immerhin erwogene Coxsackievirusinfektionen früher nicht nachgewiesen werden konnten oder die Diagnose unberechtigterweise fallengelassen wurde und dass umgekehrt die Diagnose falsch gestellt wurde.

3.2.4. Vergleich der Diagnose aufgrund der Nachuntersuchungen (NT und KBR) mit der früheren Diagnose (nur NT).

Tab. 5: Vergleich der Diagnose aufgrund der Nachuntersuchungen (NT und KBR) mit der früheren Diagnose (nur NT).

Retrospektive Diagnose	Anzahl Fälle	Frühere Diagnose	Anzahl Fälle
Sichere Coxsackievirusinfektion	7	Sichere C.-I. Verdacht auf C.-I. viraler Infekt andere Diagnose	1 0 2 4
wahrscheinliche C.-I.	11	sichere C.-I. Verdacht auf C.-I. viraler Infekt andere Diagnose	2 1 8 0
keine Aussage möglich	15	sichere C.-I. Verdacht auf C.-I. viraler Infekt andere Diagnose	1 1 4 9

3.3. Krankheitsbilder

In der Tabelle 7 sind die Krankheitssymptome der nach-
untersuchten Patienten den verschiedenen Diagnosegruppen
zugeordnet, wobei bei einem Patienten mehrere Symptome
vorkommen können.

Bei den gesicherten Coxsackievirusinfektionen steht die
grippeartige Infektion und die Herzbeteiligung im Vorder-
grund. An zweiter Stelle folgt die Meningoenzephalitis.

Bei den wahrscheinlichen Fällen kommen am häufigsten eine
generalisierte Infektion und Lungenbeteiligung, dann die
Pleurodynie und ZNS-Beteiligung vor.

Die nicht aussagekräftigen Fälle zeigen v.a. Herzbeteili-
gung, selten eine Pleurodynie und im übrigen gleichmässig
verteilt verschiedenste Symptome.

3.3.1. Zuordnung der Krankheitssymptome zu den Diagnosegruppen der Coxsackievirusinfektionen

Tab. 7 : Zuordnung der Krankheitssymptome zu den Diagnosegruppen der Coxsackievirusinfektionen

Krankheitssymptome	G r u p p e n		
	sicher	wahrsch.	nicht aussagekräftig
Myokarditis	2	1	3
Perikarditis	3	1	3
Pneumonie	1	2	3
Pleuritis	0	2	3
Meningitis	2	2	2
Encephalitis	1	1	0
Pleurodynie	0	2	1
Lymphadenitis	0	1	0
Parotitis	0	1	0
Hepatitis	1	3	0
general.vir.Infekt	2	5	3
andere Symptome	1	0	4

3.3.2. Falldarstellungen

Zwei ausgewählte Fälle sollen zur Beschreibung der häufigsten Manifestationsarten der Coxsackievirusinfektion, der Meningitis und der Myokarditis, dienen.

Patient 24 (Tab. 4)

Patient 24, 22-jährig, erkrankte akut am 8.11.77 an rasch zunehmenden, massivsten frontalen Kopfschmerzen und Erbrechen. Nach Antibiotika und Antiemetika besserten sich die Schmerzen, dafür traten meningitische Zeichen auf, die zur Spitaleinweisung führten. Der Status wies, abgesehen von einem leicht reduzierten Allgemeinzustand und Fieber nebst einem Meningismus, keine Besonderheiten auf. Im Liquor fanden sich erhöhtes Eiweiss und 829 Lymphocyten. Das Blutbild zeigte eine leichte Monocytose ohne Leukocytose. Während 3 Tagen war die CPK erhöht. Wegen morgendlichem Erbrechen bei rasch eingetretener Afebrilität wurde zum Ausschluss eines Hirntumors ein Hirnszintigramm gemacht. Dessen negativer Befund, die Liquorverhältnisse und das Blutbild, sowie negative Resultate bakteriologischer Untersuchungen führten zur Diagnose "virale Meningitis." Der Patient konnte am 26.11.77 beschwerdefrei entlassen werden. Nachträglich eingetroffene Virusserologieresultate sprachen für eine Coxsackievirus-B-Meningitis.

Patient 15 (Tab. 4)

Patient 15, 57-jährig, wurde am 20.11.76 wegen Verdacht auf Infarktpneumonie eingewiesen. Bei bisher unauffälliger Anamnese verspürte er seit dem 11.11.76 wiederholt Anfälle von akutem Magenschmerz und retrosternalem Klemmen. Am 19.11.76 wurde eine röntgenologische Magen-Darm-Passage vorgenommen, die normal ausfiel. In der Folge nahmen die retrosternalen Schmerzen zu, so dass der Patient hospitalisiert wurde.

Im Spital zeigte der Patient einen ordentlichen Allgemein-

zustand, aber eine Rechtsherzinsuffizienz, einen BD von 95/70 und regulären Puls. In der Folge trat während einer Woche ein Perikardreiben auf. Nach initialer Behandlung auf der Intensivstation mit interkurrentem Vorhofflimmern verschwand das Perikardreiben.

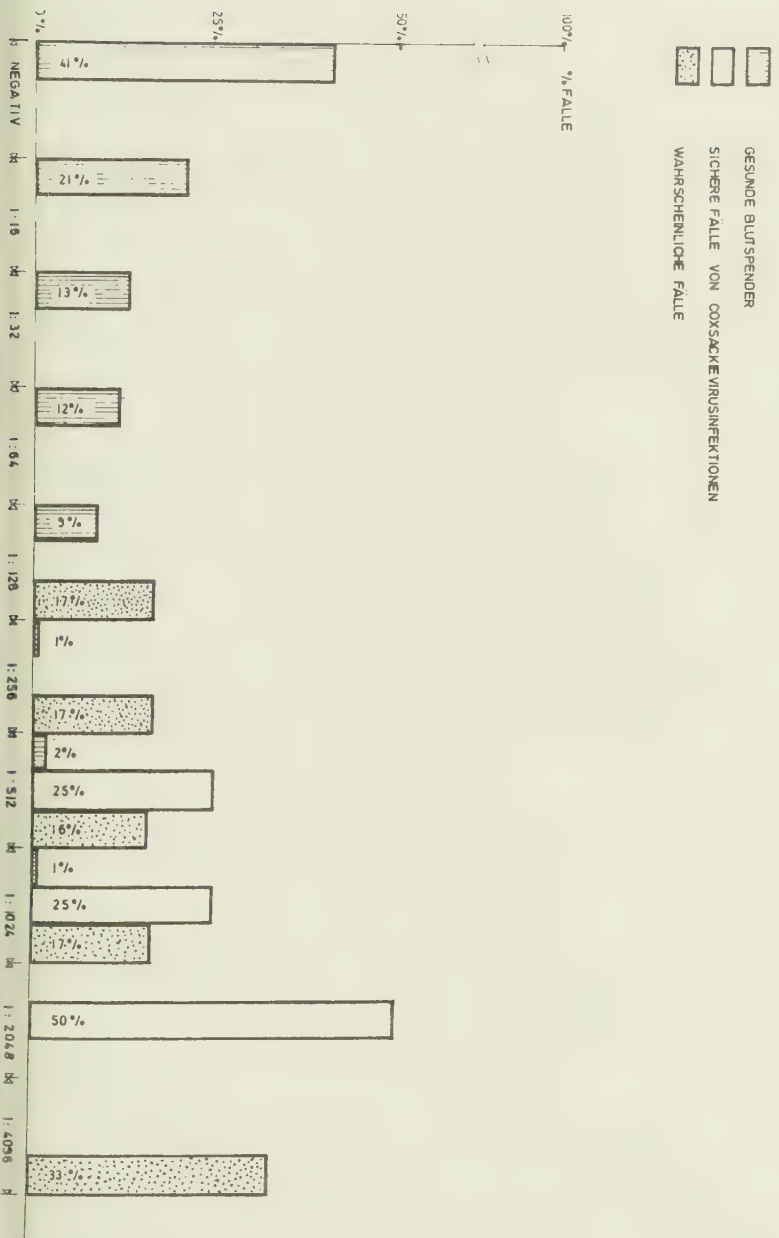
Das EKG widersprach der Diagnose Herzinfarkt, Lungenembolien wurden mit dem Lungenszintigramm ausgeschlossen. Perikardreiben, EKG, Serumenzymwerte und Blutbild legten die Diagnose einer Perimyokarditis nahe. Später trafen die Virusserologieresultate ein, wonach die Präzisierung "Coxsackie-B₂-Perimyokarditis" erfolgte. Der Patient konnte beschwerdefrei am 23.12.76 entlassen werden.

3.4. Epidemiologie

Es ist bekannt, dass Coxsackievirusinfektionen im Sommer und Herbst gehäuft auftreten können (11, 19, 34). Bei unserer Untersuchung ergab sich aber eine gleichmässige Jahresverteilung.

In Abb. 2 ist die Verteilung der Titer der neutralisierenden Antikörper gegen Coxsackievirus B₄ bei der nachuntersuchten Gruppe von 33 Patienten und bei einer Gruppe von 100 gesunden Blutspendern dargestellt (36). Die Patientengruppe weist deutlich höhere Titer als die Kontrollgruppe auf. Zudem ist bei den Blutspendern mit 41 % negativen Seren die Durchseuchung kleiner. Bei den Typen B₂, B₃ und B₅ konnte ebenfalls eine, wenn auch nicht so deutliche Rechtsverschiebung für die Patientengruppe festgestellt werden.

Abb. 2: Vorkommen von Antikörpern gegen Coxsackievirus Typ B₄ bei
 gesunden Blutspendern, gesicherten und wahrscheinlichen
 Fällen von Coxsackievirusinfektionen aus unserer Untersuchung



4. DISKUSSION

4.1. Diagnostik

Meist geht dem Krankheitsbild, das den Patienten mit einer Coxsackievirusinfektion hospitalisationsbedürftig macht, eine uncharakteristische, grippeartige Allgemeinerkrankung voraus. Das heisst, dass zum Zeitpunkt der klinischen Diagnosestellung der Titeranstieg der neutralisierenden und eventuell sogar der komplementbindenden Antikörper im Blut schon einige Zeit zurückliegt. Es ist daher oft nicht mehr möglich, die klinische Diagnose mit Hilfe der Virusserologie zu sichern, da keine signifikanten Titerverläufe mehr erfasst werden können.

Wir benutzten in dieser retrospektiven Studie die Resultate des NT und machten zusätzliche Nachuntersuchungen mit dem NT und der KBR. Die KBR besitzt mit späterem Anstieg und früherem Abfall der komplementbindenden Antikörper im Vergleich zu den neutralisierenden Antikörpern im Blut einen günstigeren zeitlichen Verlauf, doch ist sie für den Nachweis einer Infektion mit einem bestimmten Typ innerhalb der Coxsackie-B-Gruppe wegen starker Kreuzreaktion im Gegensatz zum NT nicht geeignet (1, 22).

Untersuchungen ergaben, dass bei gesunden Blutspendern Titerwerte im NT von 1:128 (0-9 % der Blutspender) und darunter relativ häufig, höhere Werte nur noch selten vorkommen (36). Dies weist darauf hin, dass Titerwerte von 1:≥512 verdächtig auf eine aktuelle Infektion sind. Hohe Titerwerte im NT allein sind aber nicht beweisend für das Vorliegen einer aktuellen Infektion, weil die Antikörpertiter nach unserer Untersuchung jahrelang erhöht sein können (bis zu 42 Monaten kein signifikanter Abfall).

Da für die KBR kein reiner Coxsackieviruspool erhältlich war, mussten wir mit einem Picornaviruspool arbeiten. Die Aussagekraft der KBR-Titer ist daher beschränkt (siehe Nachtrag S.27). KBR-Titer von 1:10 und grösser konnten nur im Zusammenhang mit dem NT-Titer ausgewertet werden. Die Untersuchung ergab auch, dass Titeranstiege im NT unter 1:512 vorsichtig inter-

pretiert werden müssen, da es sich teilweise um anamnestische Titerveränderung handeln könnte.

Gestützt auf diese Ergebnisse glauben wir, dass die Wahrscheinlichkeit für eine eindeutige Aussage über das Vorliegen einer aktuellen Coxsackievirusinfektion erhöht werden kann, wenn die Serumproben mittels NT und KBR untersucht werden.

Retrospektiv haben sich mit Hilfe von Nachuntersuchungen erheblich andere Resultate ergeben (vgl. Tab. 5). Diese aber stimmen im Vergleich mit den früheren Diagnosen besser mit den klinischen Symptomen überein.

4.2. Klinisches Bild der Coxsackievirusinfektion

Aus mehreren Untersuchungen der Bevölkerung geht hervor, dass ca. 75 % aller Coxsackievirusinfektionen asymptomatisch verlaufen (2, 27, 36, 28).

In Tierversuchen zeigte es sich, dass für die Manifestation einer Coxsackievirusinfektion Alter, Stoffwechselfaktoren und Umweltbedingungen eine Rolle spielen: So erkrankten ältere Mäuse eher an Muskelschwäche und Lähmungen, jüngere häufiger an Myokarditiden (22, 6, 33). Mangelerlernährung, Kälteexposition und körperlicher Stress förderten bei Mäusen die Morbidität und Schwere der Krankheit (6). Corticosteroidgabe zur Zeit der Virusexposition erhöhte bei Mäusen die Morbidität (6). Das Vorhandensein von diabetischen Genen soll eine Pankreasinfektion durch Coxsackieviren begünstigen (4).

Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen (34, 6, 14, 15, 16) lassen sich bei uns die einzelnen Virustypen nicht einer bestimmten Organotropie und einem bestimmten Krankheitsbild zuordnen.

Unsere gesicherten Fälle von Coxsackievirusinfektionen manifestierten sich als Allgemeininfektionen mit Myokarditis oder als Meningitis. Herzerkrankungen durch Coxsackieviren sind bei Neugeborenen und Kindern häufiger beschrieben (4, 5, 33, 30, 20), können aber auch bei jungen Erwachsenen auftreten (9, 13, 19),

was in unserer Untersuchung ebenfalls zutrifft. Uebereinstimmend mit einer anderen Untersuchung (2) sind von einer Meningitis bei uns auch jüngere Erwachsene betroffen. Pleurodynie und respiratorische Erkrankungen finden sich in unseren wahrscheinlichen Fällen. Die Pleurodynie kommt v.a. im Erwachsenenalter vor, von respiratorischen Erkrankungen durch Coxsackieviren sind Erwachsene nur selten betroffen (11, 23).

In unserer Untersuchung befinden sich Fälle von Myokarditis, Perikarditis, Perimyokarditis und der Kombination des Bildes eines Herzinfarktes mit infektiöser Perikarditis.

Der Zusammenhang zwischen Herzinfarkt und Coxsackievirusinfektion ist umstritten (18). Einerseits erschwert die ausgesprochen ähnliche klinische Symptomatik, ein hoher Anstieg gleicher Serumenzyme und ein gelegentlich infarkttypisches EKG die Unterscheidung der Diagnosen, andererseits besteht die Möglichkeit, dass eine Coxsackievirusinfektion ein prädisponiertes Herz für einen Infarkt besonders empfänglich macht (39). Möglicherweise verursacht das Coxsackievirus eine Koronaritis.

Bei der Coxsackievirusmyokarditis findet man oft ein Prodromalstadium mit grippalen Symptomen wie Gliederschmerzen, Kopfweg, Müdigkeit, später eventuell flüchtige Diarrhoen. Charakteristisch sind Myalgie und Pleurodynie (19). Die kardialen Symptome unterscheiden sich nicht von denen anderer Virusmyokarditiden (2).

Die Coxsackievirusperikarditis äußert sich durch EKG-Veränderungen und ein Perikardreiben. Röntgenologisch war bei unseren Fällen nie ein Perikarderguss nachweisbar. Auch hier geht oft ein Prodromalstadium voraus.

Die Prognose bei Myokarditis und Perikarditis ist meist gut, doch können sie bleibende Rhythmusstörungen und Kardiomegalie zur Folge haben. Als ätiologischer Faktor von Kardiomyopathien muss das Coxsackievirus sicher in Betracht gezogen werden (28, 13, 35).

Die aseptische Meningitis oder Meningoenzephalitis ist eine häufige Manifestationsart von Coxsackievirusinfektionen (2, 28, 11). Sie tritt mit oder ohne Prodromalstadium auf und hat fast immer eine gute Prognose (28, 12, 24).

Die Pleurodynie (Bornholmsche Krankheit) ist ebenfalls eine häufige Manifestationsart, v.a. bei Epidemien (21, 10). Konstant vorkommende Symptome sind Fieber und ein ganz typischer, genau lokalisierbarer thorakaler oder abdomineller Schmerz, wobei in der Mehrzahl der Fälle keine objektivierbaren Lungen- oder andere Organmanifestationen nachweisbar sind (10). Bei unseren Fällen führten diese akut einsetzenden Schmerzen zur Hospitalisation wegen zum Teil schwerwiegender Differentialdiagnosen wie Herzinfarkt, Lungenembolie, Gallen-, Nierenkolik, Appendicitis. Meist ist die Prognose gut, Organkomplikationen sind sehr selten.

4.3. Epidemiologie

Die Coxsackievirusinfektionen kommen ubiquitär vor. Krankheiten verursachen sie aber in der gemässigten Zone am häufigsten (34). Bekannt sind Endemiegebiete mit einer Häufung der Fälle im Frühsommer und Herbst und sporadische Infektionen während des ganzen Jahres (3, 4, 8, 10, 11, 13, 17, 20). Bei unseren Patienten zeigt sich eine Verteilung über das ganze Jahr mit einer herbstlichen Häufung. Bei Erkrankungen spielen v.a. Abwasser und verschmutzte Gewässer eine Rolle (34, 21). Im Kanton Zürich kommen Infektionen mit den Coxsackievirustypen verschieden häufig vor, nämlich in der Reihenfolge mit abnehmender Häufigkeit: B₄, B₂, B₃, B₅ (36). Für das Gebiet der ganzen Schweiz sind keine Zahlen bekannt.

5. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Es lassen sich keine einschlägigen Regeln aufstellen, wann eine Untersuchung auf Coxsackieviren angezeigt ist. Von Fall zu Fall ist zu überlegen, wie wichtig der Nachweis einer Coxsackievirusinfektion ist, v.a. im Hinblick auf den Ausschluss einer anderen, behandelbaren Krankheit.

Bei solchen wichtigen Fällen empfehlen wir den Versuch der Virusisolierung aus Rachenabstrich (innerhalb 1 Woche nach Infektion), Stuhl (innerhalb der Zeit zwischen 2. bis 5. Woche nach Infektion) oder Liquor (während der meningitischen Phase), da mit dem Nachweis des Erregers eine exakte Diagnose viel eher zu stellen ist.

Die Serologie soll erst in zweiter Linie in der Kombination von Neutralisationstest und Komplementbindungsreaktion als diagnostisches Hilfsmittel benützt werden.

6. NACHTRAG

Erst nach Abschluss dieser Untersuchung war ein neuer Picornavirus-Pool (Institut Virion, 8803 Rüschlikon) erhältlich, der keine Polioviren, sondern nur die Viren Coxsackie A 9, Coxsackie B 1-6 und ECHO 4, 6, 9, 14, 30 enthält. Nach unserer Erfahrung ist er für die Erfassung von Enterovirusinfektionen und speziell der Coxsackievirusinfektionen zusammen mit dem Neutralisationstest besser geeignet.

7. ZUSAMMENFASSUNG

In einer retrospektiven Studie wurden die Krankengeschichten von 124 Patienten der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals Winterthur aus den Jahren 1975-1978, bei denen während der Hospitalisation die Indikation zur serologischen Untersuchung auf Coxsackieviren gestellt worden war, daraufhin untersucht, ob bei ihnen die Diagnose "Coxsackievirusinfektion" zutrifft.

Bei 91 Patienten konnte eine Coxsackievirusinfektion ausgeschlossen werden, bei den 33 andern Patienten fanden sich 7 sichere, 11 wahrscheinliche und 15 fragliche Fälle von Coxsackievirusinfektion, während früher bei 4 dieser Patienten eine Coxsackievirusinfektion diagnostiziert und bei 2 Patienten der Verdacht einer Coxsackievirusinfektion erhoben worden war.

Die Diagnosestellung bietet erhebliche Schwierigkeiten, da Coxsackieviren verschiedene Krankheitsbilder verursachen und mittels Laboruntersuchungen nur schwer zu erfassen sind. Bei unseren Fällen handelt es sich vor allem um Allgemeinerkrankungen, Myokarditiden und Meningitiden (bei sicheren und wahrscheinlichen Fällen), dann kommen die Pleurodynie (Bornholmsche Krankheit) und respiratorische Erkrankungen (bei wahrscheinlichen Fällen) durch Coxsackieviren vor.

Ist der Nachweis einer Coxsackievirusinfektion zum Ausschluss einer anderen Krankheit wichtig, empfehlen wir in erster Linie die Virusisolierung und dann die Virusserologie nach der von uns erarbeiteten Methode, bei der Neutralisationstest und Komplementbindungsreaktion durchgeführt und kombiniert ausgewertet werden.

Verdankung

Ich mochte Herrn Dr. med. J. Munzinger, Oberassistent der Abteilung für Virologie des Mikrobiologischen Institutes der Universität Zürich, für seine grosszügige Hilfe und Unterstützung dieser Arbeit herzlich danken.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Alexander, J.G., Talbot, D.
Diagnosis of Cocksackie Enterovirous Infections by Serum
Complement Fixation Tests
Brit. J. Clin. Pract., 30, 111-113, 1976
- 2 Artenstein, Malcolm, S., Cadigan, Francis, C., May, Jr.,
Buescher, Edward, L., (MC)
Clinical and Epidemiological Features of Cocksackie Group B
Virus Infections
Ann. Int. Med. 63, 597-603, 1965
- 3 Austin, T.W., Ray, C., George,
Cocksackie Virus Group B Infections and the Hemolytic-
Uremic Syndrome
J. Infect. Dis., 127, 698-701, 1973
- 4 Ayuthya, P.S.N., Jayavas, J., Pongpanich, B.,
Cocksackie Group B Virus and Primary Myocardial Disease in
Infants and Children
Amer. Heart J., 88, 311-314, 1974
- 5 Bharucha, P.E., Nair, K.G.,
Cocksackie B1 Endocarditis
Clin. Pediat., 14, 186-190, 1975
- 6 Blumoehr, T., Klöcking, R., Sprössig, M.,
Veränderungen der Plasmakreatininkinaseaktivität durch
Cocksackievirusinfektionen bei Mäusen
Path. Microbiol. (Basel), 40, 241-250, 1974
- 7 Bradstreet, C.M.P., Taylor, C.E.D.
Technique of Complement-Fixation Test Applicable tho the
Diagnosis of Virus Diseases
Month. Bull. Hlth Publ. Hlth Lab. Serv., 21, 96-104, 1962
8. Buchner, A.,
Hand, Foot, and Mouth Disease
Oral Surg., 41, 333-337, 1976
- 9 Burch, C., Harb, J., Hiramoto, Y.,
Cocksackie B4 Viral Infection of the Human Kidney
J. Urol. (Baltimore), 112, 714-722, 1974

- 10 Chong, A.Y.H., Lee, L.H., Wong, H.B.,
Epidemic Pleurodynia (Bornholm Disease) Outbreak in
Singapore. A Clinical and Virological Study
Trop. Geogr. Med. (Haarlem), 27, 151-159, 1975
- 11 Cramblett, H.G., Moffet, H.L., Black, J.P., Schulenberger, H.,
Smith, A., Colonna, C.T.,
Coxsackie Virus Infections
Pediat., 64, 406-414, 1964
- 12 Farmer, K., Macarthur, B.A., Clay, M.M.,
A Follow up Study of 15 Cases of Neonatal Meningoence-
phalitis Due to Coxsackie Virus B5
J. Pediat., 87, 568-571, 1975
- 13 Frey, N.,
Häufung von Coxsackie-Virus-E-Myokarditiden im Ruhrgebiet
1973/74
Med. Welt, 26, 1275-1277, 1975
- 14 Fujimiya, Y., Oyama, S., Numasaki, Y., Jshida, N.,
Serologic Relationship of Coxsackie A 16 Viruses from
the Epidemic of Hand, Foot and Mouth Disease in Japan, 1970,
to the Prototype strain
Jap. J. Microbiol., 18, 379-384, 1974
- 15 Garland, A.J.M., Mann, J.A.,
Attempts to Infect Pigs with Coxsackie Virus Type B5
J. Hyg. (Lond.), 73, 85-96, 1974
- 16 Gladisch, R., Hofmann, W., Waldherr, R.,
Myokarditis und Insulinitis nach Coxsackie-Virus-Infekt
Z. Kardiol., 65, 837-849, 1976
- 17 Grist N.R., Bell, E.J.,
A Six Year Study of Coxsackie Virus B Infections in Heart
Disease
J. Hyg. (Lond.), 73, 165-172, 1974
- 18 Grist, N.R., Bell, E.J.,
Coxsackie-Viruses and Myocardial Infarction
Lancet, 2, 41, 1977
- 19 Hartl, O., Clodi, P.H.,
Virusmyokarditis
Wien. Med. Wschr., 126, 400-402, 1976

- 20 Hirschman, S.Z., Hammer, G.S.
Coxsackie Virus Myopericarditis. A Microbiological
and Clinical Review
Amer. J. Cardiol., 34, 224-232, 1974
- 21 Hawley, H.B., Morin, D.P., Geraghty, M.E., Tomkow, J.,
Phillips C.A.,
Coxsackievirus B Epidemic at a Boys' Summer Camp
J. Amer. Med. Ass. JAMA, 226, 33-36, 1973
- 22 Hofmann, H.,
Die Beurteilung der Komplementbindungsreaktion bei
Infektionen mit Coxsackie-B-Viren
Wien. Klin. Wschr., 87, 819-822, 1975
- 23 Hope, S.R.E.
Viruses and Acute Respiratory Disease
Roy. Coll. Phys. Edinb. Publ., 46, 36-53, 1975
- 24 Jung, B., Boethig, B.,
Coxsackie B3 Epidemie auf einer Neugeborenenstation
Kinderärztl. Prax. 44, 248-253, 1976
- 25 Kogon, A., Spigland, J., Frothingham, T.E.,
Elveback, L., Williams, C., Hall, C.E., Fex, J.P.,
The Virus Watch Program: A Continuing Surveillance of
Viral Infections in Metropolitan New York Families VII
Amer. J. Epid., 89, 51-61, 1969
- 26 Lerner, A.M., Wilson, F.M., Reyes, M.P.,
Enteroviruses and the Heart. (With Special Emphasis on
the Probable Role of Coxsackieviruses, Group B, Types 1-5).
II. Observations in Humans
Mod. Conc. Cardiov. Dis., 44, 11-15, 1975
- 27 Loria, R.M., Kibrick, S., Broitmann, S.A.,
Peroral Infection with Group B Coxsackievirus in
the Newborn Mouse:
A Model for Human Neonatal Infection
J. Infect. Dis., 130, 225-230, 1974
- 28 Mc Cracken, A.W., Race, G.J.,
Coxsackievirus B Infections in Adults
Tex. Med., 72, 77-83, 1976
- 29 Maass, G.,
Pathogenese der Enteroviruserkrankungen

- In: Stöder, J., Henle, W., Probleme der Verhütung von Viruserkrankungen, 12-51
Springer Verlag Berlin, (1967)
- 30 Madhavan, H.N., Chanrasekhar, S., Agarwal, S.C.,
Coxsackie B Virus Infections in Myocarditis in Adults - South India
Indian J. Med. Res., 62, 332-338, 1974
- 31 Melnick, J.L., Wenner, H.A.,
Enteroviruses,
In: Lennette, E.H., Schmidt, N.J., edit., Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections, Amer. Publ. Hlth. Ass., 587-591, N.Y., 1969
- 32 Ploechl, E., Huber, E.G., Thurner, J.,
Herzerkrankungen bei pränataler Coxsackievirusinfektion
Pädiat. Pädol., 11, 382-392, 1976
- 33 Pongpanich, B., Ayuthya, P.S.N., Jayavas, J., Sangkavibha, N.,
Coxsackie Group B Virus and Aquired Valvular Heart Disease in Children
J. Med. Ass. Thai., 59, 452-456, 1976
- 34 Rossi, E.,
Coxsackie-Virus-Krankheiten
In: Gsell, O., Mohr, W., Infektionskrankheiten
Springer Verlag Berlin, Bd. 1/1, 66-90 (1967)
- 35 Schmidt, W.A.K., Brade, H., Klein, M.,
Der Latex Agglutinationshemmtest. Eine Methode zur schnellen Antikörperbestimmung nach Enterovirusinfektion
Dtsch. Med. Wschr., 99, 2099-2103, 1974
- 36 Virologische Abteilung des Institutes für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich
Unveröffentliche Untersuchung über das Vorkommen von neutralisierenden Antikörpern gegen Coxsackieviren der Gruppe B bei gesunden Blutspendern, 1976
- 37 Webb, S.R., Loria, R.M., Madge, G.E., Kibrick, S.,
Susceptibility of Mice to Group B Coxsackievirus Is Influenced by the Diabetic Gene

- 38 Windorfer, A.,
Zur Klinik der Cocksackie- und Echo-Viruserkrankungen
In: Stöder, J., Henle, W., Probleme der Verhütung von
Viruserkrankungen, 40-51
Springer Verlag Berlin, (1967)
J. Exp. Med., 143, 1239-1248, 1976
- 39 Woods, J.D. Nimmo, M.J., Mackay Scolley, E.M.,
Acute Transmural Myocardial Infarction associated with active
Cocksackie Virus B Infection
Amer. Heart J., 89, 283-287, 1975

Curriculum vitae

Nach meiner Geburt in Münsterlingen am 30.5.1954 verbrachte ich meine ersten vier Lebensjahre in Kreuzlingen. Mit meiner Familie zog ich nach Winterthur, wo ich die Primarschule und anschliessend das Gymnasium der Kantonsschule besuchte. 1973 schloss ich dieses mit der Maturität des Typus B ab . Im Herbst 1973 begann ich an der Universität Zürich mit dem Medizinstudium, welches ich daselbst im Herbst 1979 mit der Fachprüfung für Aerzte beendete.

